

綜 説

悪性軟部腫瘍の診断と治療

吉 村 康 夫

信州大学医学部運動機能学講座

Diagnosis and Treatment Strategy for Malignant Soft Tissue Tumors

Yasuo YOSHIMURA

Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words: soft tissue sarcoma, diagnostic radiology, pathomorphological diagnosis, multidisciplinary treatment

軟部肉腫, 放射線診断, 病理形態学的診断, 集学的治療

I はじめに

軟部腫瘍は筋組織, 脂肪組織, 線維組織, 血管組織, 末梢神経組織などの非上皮性組織から発生, もしくはそれらの組織への分化を示す腫瘍の総称である。WHO分類 (2002)¹⁾によると軟部腫瘍は良悪性合わせて100種類以上で, そのうち悪性腫瘍は約40種類と多種多様であり, 組織診断が難しい腫瘍である。加えて悪性軟部腫瘍は癌腫に比べて発生頻度が少なく系統的研究が進めにくいいため, 新規治療の開発が遅れていることが問題である。また診断および治療の進め方が十分周知されておらず, 未だに不適切な初期診断, 治療を受ける患者も多いのが現状である。本稿では軟部腫瘍に対する標準的診断, 治療方法および手術, 化学療法, 放射線照射に関する新しい知見について概説する。

II 疫 学

わが国の悪性軟部腫瘍発生率は10万人に約2人, 剖検数からみた全癌に占める頻度は0.14%と稀である。米国の統計²⁾によると年間10,980例の発生があるが肺癌 (221,130例), 大腸癌 (141,210例) に比べて非常に少ない。日本整形外科学会の全国骨軟部腫瘍登録一覧表 (2006~2009年)³⁾によると, 組織型別発生頻度は脂肪肉腫 (36.0%), 悪性線維性組織球腫 (23.1%), 平滑筋肉腫 (7.9%), 滑膜肉腫 (5.5%), 粘液線維

肉腫 (5.5%), 悪性末梢神経鞘腫 (4.9%) の順である。一部の例外を除いて男性に多い傾向がある。発生部位については四肢が75% (最も多いのは大腿部), 体幹と後腹膜が各10%とされている¹⁾。

III 分 類

A 病理組織分類

主に細胞の分化形態で分類され, WHO分類 (2002)¹⁾が広く用いられている。WHO分類では脂肪性腫瘍 (脂肪肉腫), 線維芽細胞・筋線維芽細胞性腫瘍 (線維肉腫, 粘液線維肉腫など), 線維組織球性腫瘍 (悪性線維性組織球腫), 平滑筋性腫瘍 (平滑筋肉腫), 骨格筋性腫瘍 (横紋筋肉腫), 血管性腫瘍 (血管肉腫など), 骨軟骨形成性腫瘍 (骨外性骨肉腫), 分化不明な腫瘍 (滑膜肉腫, 類上皮肉腫など) に分類されている。

B 組織学的悪性度分類

軟部腫瘍の組織学的悪性度を評価する指標として French Federation of Cancer Center (FNCLCC) 分類⁴⁾が用いられる。これは腫瘍分化度, 核分裂数, 腫瘍内壊死の程度について各スコアを1点から3点まで設け, その合計スコアが3点でGrade1, 4~5点でGrade2, 6点以上はGrade3と分類するもので, 予後と相関しているため悪性度の指標として用いられている。

別刷請求先: 吉村 康夫 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部運動機能学講座

IV 診 断

悪性軟部腫瘍の診断は臨床所見、画像所見、生検検体の病理組織所見を合わせて行われるべきである。表在性（皮下発生）である、小さいなどの理由で悪性腫瘍が完全に否定できるわけではない。このような基準で局所麻酔下に単純摘出された後に悪性と診断されたり、切除後短期間で再発して初めて画像検査や病理検査を行って悪性と診断されるケースは未だに少なくない。

A 臨床症状と理学所見

悪性軟部腫瘍の患者が病院を初診する際、診断に有用な特徴的訴えや所見があることは少ない。ただし増大速度の速い腫瘍、大きさが5 cmを超える腫瘍、深部に局在する腫瘍、痛みのある腫瘍は悪性腫瘍を念頭に置く必要があり、この4項目が揃った軟部腫瘍は8割以上悪性である⁵⁾。5 cm以下の表在性腫瘍であっても隆起性皮膚線維肉腫、粘液線維肉腫などの低悪性腫瘍や平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫といった高悪性腫瘍のこともある。また痛みについても、滑膜肉腫や悪性末梢神経鞘腫で自発痛を来すことがあり、悪性軟部腫瘍の約1/3に痛みがあるとする報告がある⁶⁾。

B 画像所見

軟部腫瘍の患者が受診した際に、その経過や理学所見のみで良悪性を確定できることはほとんどない。腫瘍が皮下にあって小さいからといって画像検査なしで切除してしまった場合、病理診断で悪性となると患者は追加手術による患肢機能障害を強いられるだけでなく、生命予後までも影響される可能性がある⁷⁾。また追加切除をする場合も、切除前の腫瘍の局在を正確に知ることによって安全な切除計画を立てることができる。従って術前の画像診断は、どのような場合においても必須である。以下に軟部腫瘍診断に有用な各種画像検査について概説する。

1 単純X線

軟部の情報に乏しい単純X線は軟部腫瘍の診断に重要でないと思われるかもしれないが、一般的な施設で初診時に簡単に行える検査であり、特徴的な所見が得られれば鑑別診断に有用である。単純X線所見でわかる特徴的所見の一つとして石灰化（あるいは骨化）がある。石灰化を示す軟部腫瘍としては、良性では血管腫、脂肪腫、骨外性軟骨腫、血管平滑筋腫、腫瘍性石灰沈着症などがあり、悪性では骨外性軟骨肉腫、高分化型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫、間葉系軟骨肉腫、

平滑筋肉腫、滑膜肉腫などがある⁸⁾。また脂肪腫や高分化型脂肪肉腫のような脂肪成分に富む腫瘍や、粘液型脂肪肉腫、粘液線維肉腫などの粘液基質に富む腫瘍では、X線像で透過性が高いため局在や性状をある程度絞り込むことができる。

2 超音波検査

超音波検査は外来で簡単にできる非侵襲的検査であり、腫瘍の局在や性状を描出できる。液性成分が豊富な腫瘍では低エコー像を呈し、後方エコー像が増強する。また脂肪性腫瘍では高エコー像を示す。細胞成分に富む充実性腫瘍は高エコーと低エコーの混合像を示し、後方エコー像は減弱する⁹⁾。超音波検査では腫瘍と血管、神経の位置関係を判定することができるので、初診時針生検を施行する際に生検針の刺入部位や深度を決定するのに有用である¹⁰⁾。

3 CT (Computed Tomography)

CTは軟部腫瘍の性状に関して多くの情報を提供しないが、単純X線像で捉えられる石灰化や骨化の状態をより明瞭に観察できる。また脂肪性腫瘍についてはCTでは低濃度（皮下脂肪と等濃度）となり、質的診断が容易である（図1）。その中でも高分化型脂肪肉腫の多くは隔壁構造があり、細胞密度の上昇部分を反映した“かすみ状”部分が見られ診断価値が高い¹¹⁾（図1）。またCTは骨の状態が明瞭に観察できるので、骨に接した悪性軟部腫瘍では骨浸潤（骨破壊）の程度を判定できる。

4 MRI (Magnetic Resonance Imaging)

MRIは軟部腫瘍診断に必須の検査である。MRIは骨を除く組織の解像度に優れており、軟部腫瘍の局在、大きさ、性状、血管神経や骨関節との位置関係などの情報を正確に得ることができる。このため良悪性をはじめとする質的診断やStaging、手術計画を行うために有用な検査である¹²⁾。MRIでは様々な撮影条件を設定することで、軟部腫瘍の質的診断が可能となる。一般に骨軟部組織のMRI所見については、脂肪組織がT1強調像およびT2強調像とともに高信号強度、筋肉がT1強調像、T2強調像とともに等信号強度、骨皮質や腱、靱帯はT1強調像、T2強調像とともに低信号強度に描出される。さらに軟部腫瘍組織内の細胞成分の量や種類、出血、壊死、腫瘍周囲の浮腫、炎症性変化などによってそれぞれ信号強度が異なる。嚢腫や浮腫などの水成分は、T1強調像で低信号強度、T2強調像で脂肪よりも高信号強度を示す。出血については内部の組成により信号強度は異なるが、嚢腫などの水成

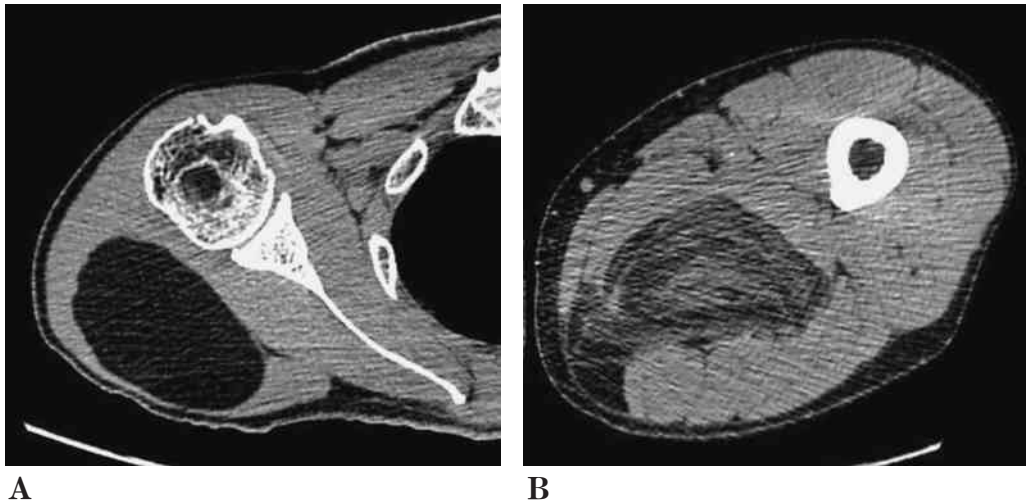


図1 脂肪腫と高分化型脂肪肉腫のCT所見

- A：三角筋内脂肪腫。均一な低濃度を示している。
B：大腿筋間発生の高分化型脂肪肉腫。脂肪性低濃度域の中に“かすみ状”の等濃度部分を認める。

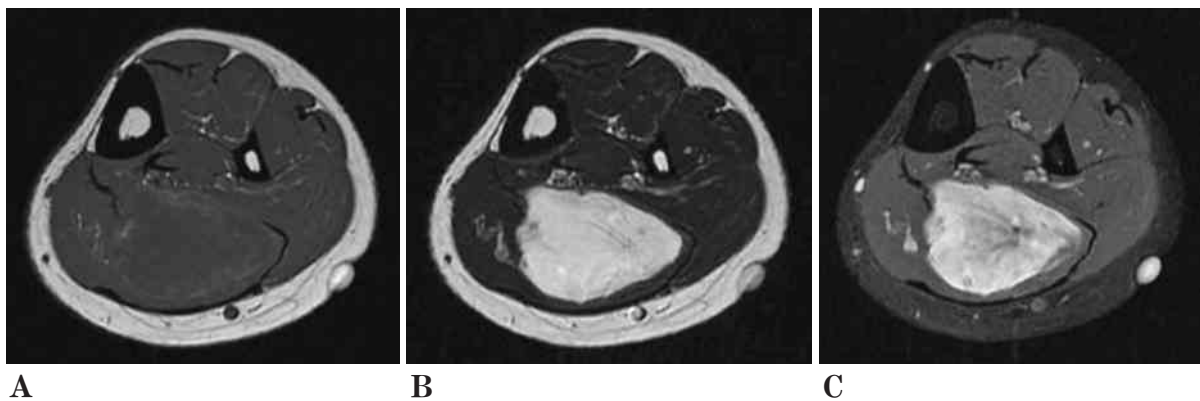


図2 粘液性腫瘍のMRI所見

- A：T1強調画像で低信号を示す。
B：T2強調画像で高信号を示す。
C：造影T1強調脂肪抑制画像で造影効果を示す。T1，T2強調像の所見と合わせて粘液性腫瘍を疑う典型的MRI所見である。

分と同様にガドリニウムを用いたT1強調造影像で造影効果を示さない。逆にT1強調造影像で造影効果を示す場合には、細胞成分が豊富な充実性腫瘍と診断できる¹³⁾。また壊死組織ではT1強調像で低信号強度、T2強調像でも信号強度が低く、造影T1強調像で造影効果は示さない。粘液基質を有する軟部腫瘍（粘液型脂肪肉腫、粘液線維肉腫など）は、T1強調像で低信号強度、T2強調像で脂肪より高信号強度となり、造影T1強調像で造影効果を示す。これらの基本的所見を踏まえると、MRIでは軟部腫瘍が細胞成分豊富な充実性腫瘍であるか、出血、壊死、嚢腫状の腫瘍であ

るかが鑑別できる。脂肪性腫瘍（脂肪腫、高分化型脂肪肉腫）、粘液基質を持つ腫瘍（粘液型脂肪肉腫、粘液線維肉腫など）については、その組織型をある程度判別することが可能である（図2）。また悪性軟部腫瘍は、信号強度が不均一となる傾向があることも念頭に置いて画像診断を行う必要がある。厳密にはMRIによる質的診断だけで腫瘍の良悪性を決めることは困難であるが、腫瘍の大きさ（5 cm以上）、局在（深部）、充実性で不均一な信号強度を示すなどの所見を合わせると、ある程度の良悪性鑑別は可能である。さらにMRIでは撮影画面を前額断、矢状断、水平断な

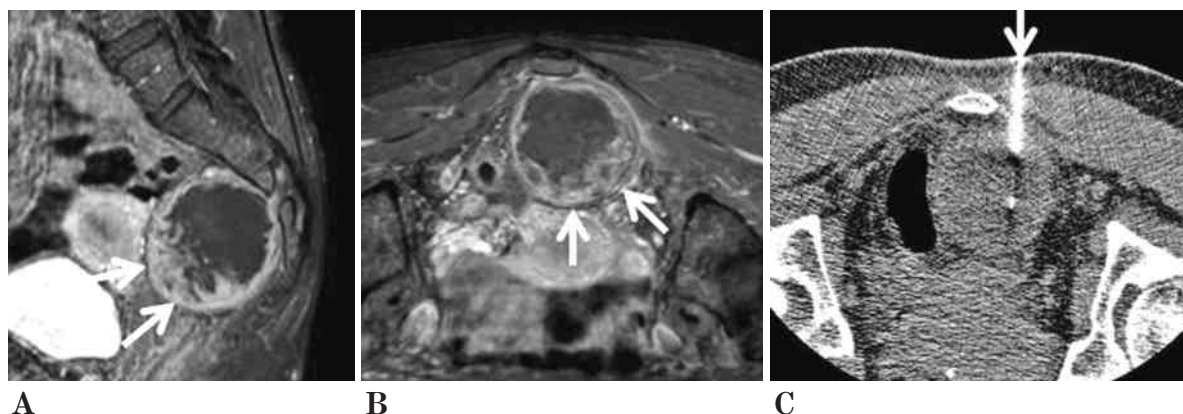


図3 CTガイド下針生検

仙骨神経から生じた悪性末梢神経鞘腫症例。

A, B: 造影T1脂肪抑制画像。内部は広範に壊死しており造影効果を示す領域は尾側深層のごく一部であるのがわかる (矢印部分)。

C: CTガイド下に造影効果を示す部分に生検針を刺入し組織採取した (矢印部分から生検針を刺入)。

ど自由に選択できるので、腫瘍の局在を正確かつ立体的に捉えることができる。また血管神経や骨関節など周囲組織との位置関係もわかるので、切除計画を立てる上で有用な情報を得ることができる。

5 PET (Positron Emission Tomography)

PET検査は、癌細胞が正常細胞に比べて3～8倍のブドウ糖を取り込む性質を利用し、ブドウ糖に近い成分 (FDG) を注射して全身を撮影して腫瘍の局在や悪性を判定する検査である。原発不明癌の原発巣検索や癌の病期判定を行う検査として知られているが、軟部腫瘍の診断に関しても有用な検査である¹⁴⁾。高悪性度軟部肉腫、低悪性度軟部肉腫、良性軟部腫瘍の鑑別もある程度可能であり¹⁵⁾、さらにMRIやCT所見と合わせて、術前の病期診断をより正確に行うことができる¹⁶⁾。また再発、転移の早期診断や、化学療法、放射線療法の治療効果判定にも有用である¹⁷⁾。

C 生検による組織診断

生検は軟部腫瘍診断とStagingのために最も重要な検査である。ただし生検はCT, MRI, 超音波などの検査を行って、局在, 大きさ, 周囲組織 (特に血管神経) との関係を確認してから、症例ごとに適切な方法で行うべきである¹⁸⁾。

1 生検方法の選択

軟部腫瘍の生検方法は針生検と切開生検がある。軟部腫瘍は組織型が多岐にわたり、似たような組織像を示すものがあるため、以前は採取検体量の多い切開生検を多く用いていた¹⁹⁾が、現在では針生検による良悪性の診断精度が、当科の調査においても80%以上²⁰⁾で

あるため、ほとんどの場合でまず針生検 (Core needle biopsy) が試みられる。その際出血, 壊死, 嚢胞状部分を採取してしまうと組織診断が困難になるため、あらかじめ画像所見を確認して、主要な細胞成分が存在する場所に向かって穿刺を行う (例えば造影MRIで造影効果を示す部分)。腫瘍細胞成分が限られた範囲にしかない場合、血管神経や内臓に隣接していて誤穿刺による出血や神経麻痺を起こす可能性がある場合、深部局在の場合などには、エコーやCTガイド下に針生検を行うことで安全で正確な検査ができる²¹⁾²²⁾ (図3)。一方針生検で得られた検体で病理組織診断できなかった場合や、エコー, CTガイド下でも組織採取が困難な腫瘍に対しては、切開生検を行う。また3cm以下の小さな軟部腫瘍については、周囲組織をなるべく損傷しないように単純摘出して病理診断を行う (摘出生検) こともある。

2 生検を行う際の注意点

針生検でも切開生検でも、刺入点 (切開部) と腫瘍到達までの経路を画像所見でよく吟味することが重要である。少しでも悪性腫瘍が疑われるのであれば、悪性腫瘍として手術を行う際の切除範囲を想定して生検部位を選択しなければならない。また深部局在の軟部腫瘍では、到達経路は筋間を通らないようにする、なるべく鋭的に切開を進める、止血をしっかり行い術後血腫形成を防ぐなどの注意が必要である。また切開生検では、原則として皮切は縦切開とする (横切開では、本手術時に出血層としての皮膚切除範囲が大きくなり、皮膚欠損を生じる可能性が高い)²³⁾。

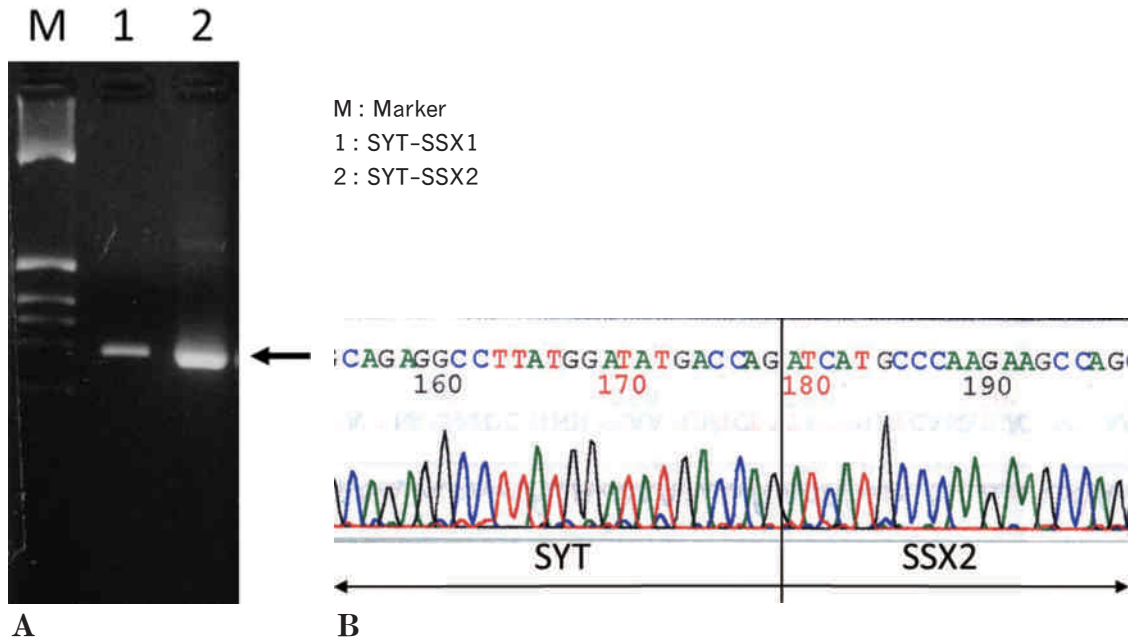


図4 融合遺伝子 SYT-SSX 検出による滑膜肉腫の診断

A : PCR で SYT-SSX2 (SYT-SSX1) 融合遺伝子の発現を疑うバンドを認めた。

B : シーケンスにて SYT-SSX2融合遺伝子配列の存在を確認した。

表1 主な融合遺伝子

組織型	転座	融合遺伝子
ユーイング肉腫/PNET	t(11; 12) (q24; q12)	<i>EWS-FLI1</i>
	t(21; 22) (q22; q12)	<i>EWS-ERG</i>
滑膜肉腫	t(X; 18) (p11; q11)	<i>SYT-SSX1</i>
		<i>SYT-SSX2</i>
粘液型脂肪肉腫	t(12; 16) (q13; p11)	<i>TLS-CHOP</i>
	t(12; 22) (q13; p12)	<i>EWS-CHOP</i>
明細胞肉腫	t(12; 22) (q13; q12)	<i>EWS-ATF1</i>
隆起性皮膚線維肉腫	t(17; 22) (q21; q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>

PNET; primitive neuroectodermal tumor (未熟神経外胚葉性腫瘍)

3 分子生物学的診断

悪性軟部腫瘍の中には、腫瘍特異的な遺伝子異常を示すものがある。つまり異なる染色体上に存在する2つの遺伝子とその遺伝子の内部あるいは近傍で切断され、染色体レベルで融合し、新たな遺伝子ができている(融合遺伝子)。この融合遺伝子をPCRやFISHで検出する遺伝子診断が、近年悪性軟部腫瘍の診断を大きく進歩させた^{24)~29)}。我々の施設でも、生検で鑑別に挙げた組織型の中で融合遺伝子を持つことが知られている悪性軟部腫瘍については、融合遺伝子解析を積極的に行っている(図4)。特異的な融合遺伝子を持つ悪性軟部腫瘍の代表的なものを表に示す(表1)。

D Staging

画像および生検組織所見から得られた情報によって悪性度評価を行うことは、疾患の予後を予測し、治療方法を選択するために重要である。悪性軟部腫瘍で主として用いられるのはUICC/AJCCによるStaging systemである³⁰⁾³¹⁾。これは腫瘍の大きさと局在(T)、リンパ節転移(N)、遠隔転移(M)、および腫瘍の組織学的悪性度により分類する方法で、予後とよく相関している。

V 治 療

悪性軟部腫瘍に対する治療は手術療法、化学療法、放射線療法から成り、個々の診断・病期に合わせて適切な治療を選択する³²⁾。ただし化学療法や放射線療法のみで悪性軟部腫瘍が根治することはほとんどないので、治療の中心は軟部腫瘍の切除手術である³³⁾。

A 手術療法

悪性軟部腫瘍の手術的切除は、腫瘍を周囲の正常組織を含めて切除する広範切除術が基本となる。四肢悪性軟部腫瘍手術では、局所根治性のある切除を行った上で、できる限り良好な術後患肢機能を得ることが目標である。根治的切除が可能であっても術後患肢の動き、知覚が不良となる場合や主要な血管神経が合併切除される場合の一部症例では、切離断術も考慮される。実際にどのような範囲の切除で根治性があるかを示すために、切除縁評価という概念が用いられている。わが国では日本整形外科学会より提案された切除縁評価法を用いている³⁴⁾。これは同じコンパートメント（区画）内では腫瘍端からの実測値で（1 cm 未満切り上げ）距離を表し、筋膜、関節包、腱、腱鞘、神経上膜、血管鞘、軟骨、胸膜、腹膜、関節軟骨など腫瘍の浸潤をさえぎる組織をバリアと定義して、厚いバリアは正常組織の 3 cm 相当、薄いバリアは 2 cm 相当、関節軟骨は 5 cm に換算して、腫瘍端からの最短距離を数値化する。この方法で数値化された腫瘍端から切除断端までの距離（切除縁）と予後の関係を解析して得られた結果として、悪性軟部腫瘍に対しては腫瘍端から換算して 3 cm 以上離れた切除（広範切除）を行うことが推奨されている³⁵⁾。

B 化学療法

悪性軟部腫瘍の治療に化学療法が用いられることは少ない。その理由は化学療法が治療成績を明らかに向上させるのは、円形細胞肉腫に分類される横紋筋肉腫³⁶⁾や骨外性ユーイング肉腫など、ごく一部の組織型に限られるからである。頻度の高い悪性線維性組織球腫（MFH）や平滑筋肉腫等の非円形細胞肉腫について、標準的化学療法は未だに確立していない。ある程度の効果が報告されている悪性線維性組織球腫や滑膜肉腫³⁷⁾に対しては、手術で目標切除縁を達成することが困難な場合（重要な血管神経や骨に接している場合）や切除後の評価で目標とした切除縁が得られなかった場合に、化学療法を行っている。それ以外では切除不能の局所病変を持つ場合や転移病変を持つ場合に、

緩和療法（根治を目標としない治療）として化学療法を行うことがある。使用する薬剤は円形細胞肉腫では VDC（Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamide）、IE（Ifosfamide, Etoposide）が主となる。一方非円形細胞肉腫では IFO+DOX（Ifosfamide, Doxorubicin）、CYVADIC（Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dacarbazine）、MAID（Doxorubicin, Ifosfamide, Dacarbazine）などであるが、進行例に対する奏効率は 30 % 程度と報告されている^{38)–40)}。

C 放射線療法

放射線療法には①放射線治療主体で根治を目的とする根治照射、②手術治療の補助として行う術前あるいは術後照射、③症状緩和目的で対症療法としての緩和（姑息的）照射がある。悪性軟部腫瘍に対しては、その放射線感受性の低さから根治照射を行うことはほとんどない⁴¹⁾。また切除に際して血管神経と切除部位が近い場合に術前照射を行う場合があるが、術後感染や創治癒遷延が起きやすい⁴²⁾。このため最近では、術後評価で目標とした切除縁が得られない場合に、追加で照射を行うことが多い。また転移巣や切除不能例の症状を緩和するために、放射線照射を行うこともある。

VI 治療に関するトピックス

A In situ preparation (ISP) 法

画像上血管、神経と接している悪性軟部腫瘍の広範切除を行う場合、従来は画像所見で判断して血管、神経を合併切除して再建を行うか、あるいはあらかじめ血管、神経は残すことにして血管鞘、神経鞘をバリアとして腫瘍側につけて切除する方法が行われてきた。しかし実際画像所見で腫瘍がどの程度血管、神経に浸潤しているかを見極めることは困難で、不要な血管、神経切除を行ってしまう、血管、神経に浸潤している腫瘍に血管、神経鞘で剥離する手術を行ってしまうなどのリスクがあった。そこで術中に腫瘍細胞播種の危険なく、腫瘍と血管、神経の関係を肉眼的に評価するために考案されたのが In situ preparation (ISP) 法⁴³⁾である。ISP法では、腫瘍を血管、神経の連続性を保ったまま血管、神経を含む健常組織で包むように切除し（図 5 A）、連続性を保ったままの血管神経と腫瘍を一塊として術野からビニールシートで隔離する。その上で血管、神経と腫瘍の関係を評価し（腫瘍から血管神経の剥離を試み）、血管鞘、神経鞘を腫瘍側につける

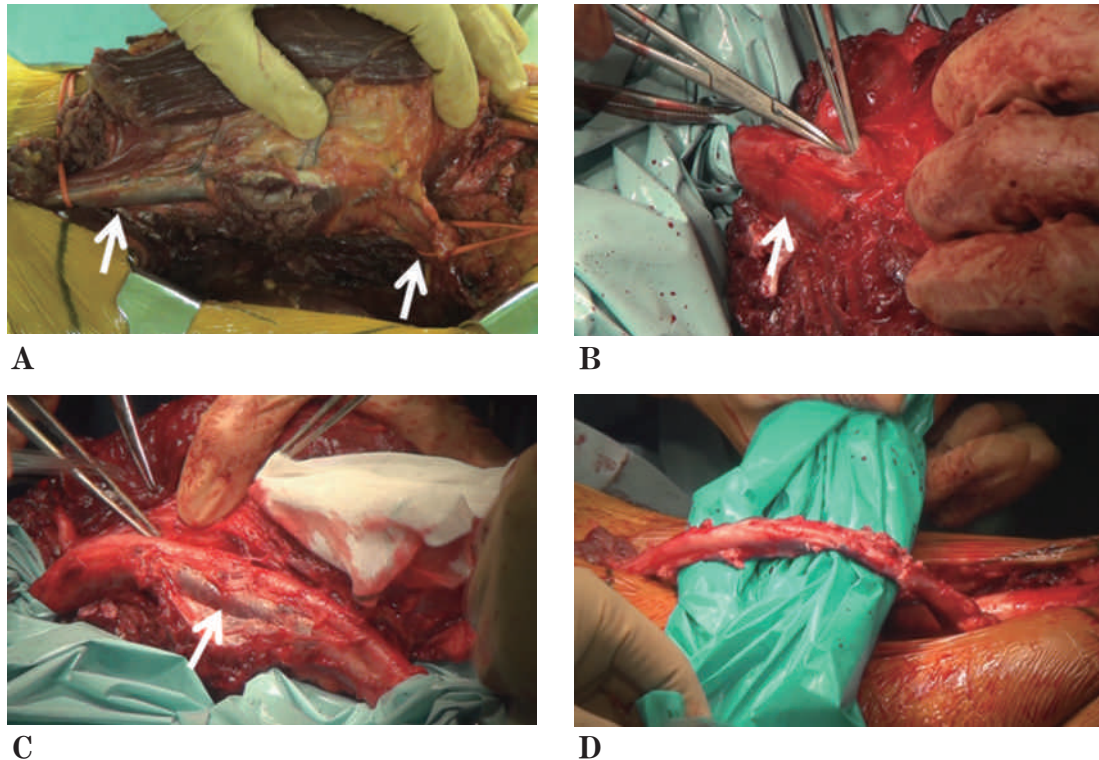


図5 In situ preparation (ISP) 法

大腿動静脈に近接する悪性線維性組織球腫に対する ISP 法を用いた広範切除術。

A：大腿動静脈（矢印）を腫瘍側につけて切除を進める。その際大腿動静脈の連続性は維持する。

B，C：切除した腫瘍（大腿動静脈は腫瘍側についたまま）と正常部分の間にビニールシートを入れて隔離し血管鞘を腫瘍側につけて剥離を進める（このとき血管と腫瘍が癒着している場合は血管を合併切除する）。

D：安全に腫瘍が切除できたことを確認してビニールシートをはずす（血管鞘をバリアとして腫瘍側につけられれば大腿動静脈は切除しなくても広範切除となる）。

ことで目標とする切除縁が得られると判断した場合は血管、神経を温存し（図5 B-D）、浸潤を認める場合は血管神経を切除する。この方法を用いると血管、神経の不必要な犠牲を避けることができ、安全な切除縁を確保することができる。

B 処理骨による再建

悪性軟部腫瘍が骨に接しており浸潤が疑われる場合には、骨も腫瘍とともに切除される。その際生じる骨欠損部の再建法として、合併切除した骨を術野外で腫瘍と分離し、放射線⁴⁴⁾、液体窒素⁴⁵⁾、温熱⁴⁶⁾等の処理を行うことで細胞を死滅させ、再び切除部位に戻して固定する手技が用いられる。この方法は当然のことながら欠損部に対する局所適合性が良いことに加えて、処理骨内の蛋白、酵素が温存されることで骨伝導・骨誘導能を有し、将来的には viable な骨組織に置換されるので、人工物を用いた再建より優れている面も多い。当科では以前放射線処理骨による再建術を行っていた

が、骨癒合遷延や骨折などの合併症が多かった。最近では強度の維持や骨癒合により優位と考えられ、手技が簡便で安価な液体窒素処理骨による再建術を行っており良好な成績を得ている（図6 A-F）。

C 陽子線照射療法、重粒子線照射療法

悪性軟部腫瘍に対する放射線照射は感受性が低いいため、腫瘍残存例や切除不能例において根治的効果が期待できない⁴¹⁾。そのため近年陽子線や炭素イオン線といった粒子線治療が一部の悪性軟部腫瘍症例に用いられるようになり、副作用が少なく優れた抗腫瘍効果が得られている。陽子線は水素の原子核を加速したもので、体内に入っても表面近くではエネルギーを放出せず、停止する直前にエネルギーを放出して大きな線量を組織に与える性質がある。このエネルギーの放出を病巣の深さや大きさに合わせて調節することで、病巣のみに効率よく線量を集中でき、かつ副作用を少なくすることができる⁴⁷⁾。炭素イオン線（重粒子線）は、

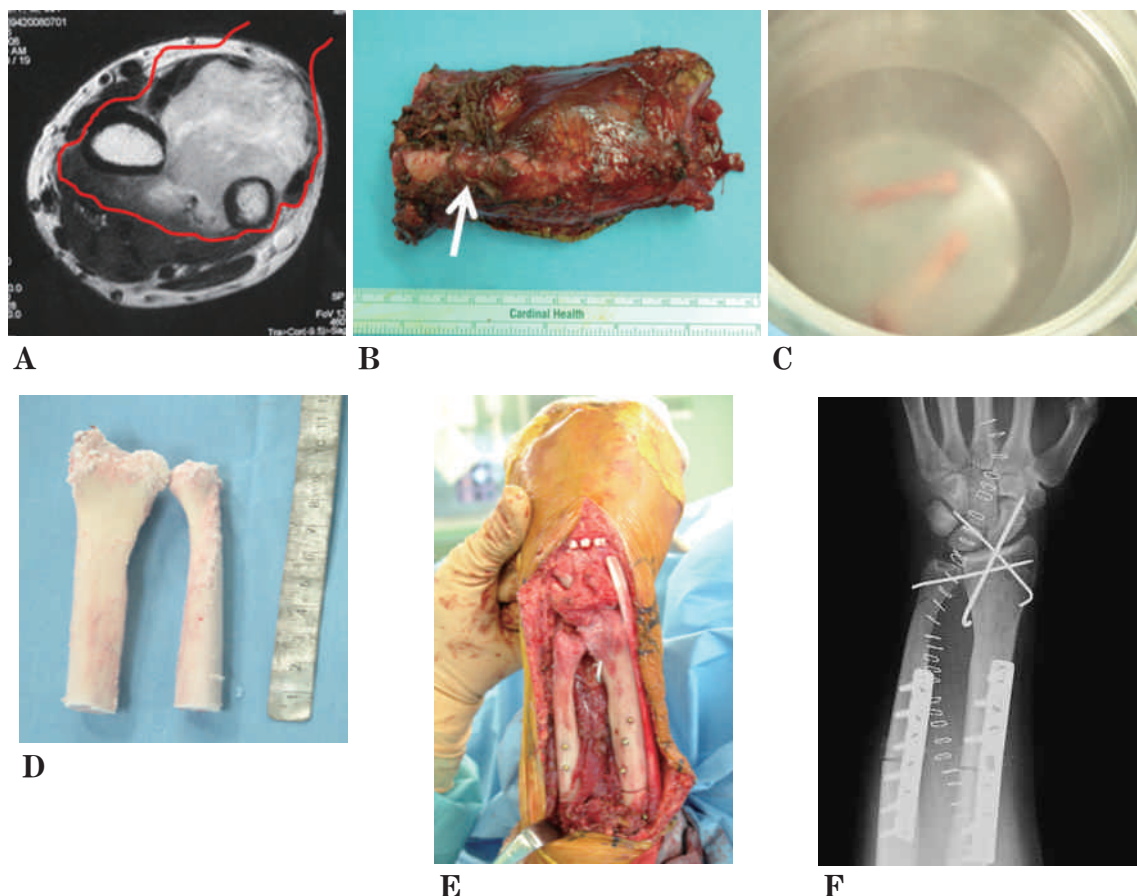


図6 液体窒素処理骨を用いた骨欠損部再建術

- A：前腕背側深部に発生し橈、尺骨に接する滑膜肉腫症例。MRI T2強調画像（赤線は切除予定範囲）。
- B：橈骨、尺骨の遠位部と腫瘍を合併切除した（矢印は尺骨）。
- C：切除した腫瘍から橈骨、尺骨を取り出し液体窒素処理を行った。
- D：処理後の橈骨と尺骨。 E：元の場所に骨を戻して固定。
- F：術後単純レントゲン正面像。

陽子線よりもさらに細胞を破壊する力が強い。わが国では千葉にある重粒子医科学センター病院（放射線医学研究所）をはじめとする数施設で治療を行っており、切除不能な悪性骨軟部腫瘍に対する有効性が証明されている⁴⁸⁾。

D 滑膜肉腫に対する抗体治療

ヒトゲノム（全遺伝情報）を解析し、疾患や体質の原因となる遺伝子を突き止め、その情報を元に新しい医薬品やより効果的で副作用の少ない薬の研究、開発を行うゲノム創薬が、近年多くの疾患に対して試みられている。肉腫の分野では、滑膜肉腫でWntシグナルレセプターであるFrizzled10 (FZD10) が特異的に過剰発現していることが報告され⁴⁹⁾、FZD10に対するマウスモノクローナル抗体による抗体治療の安全性と有効性が示された⁵⁰⁾。最近ヒトに対する臨床試験が

フランスで行われることになったという報道があったばかりであるが、臨床応用に向けて大きな期待がかかっている。

VII 今後の課題

悪性軟部腫瘍は組織型が多岐にわたることや、発生頻度が低いことから、単一施設での治療戦略構築が困難な疾患である。最近は国内でも多施設共同研究が行われるようになり、骨軟部腫瘍の診断、治療に関するエビデンスが徐々に構築されてきた。しかし一部の腫瘍を除き未だ有効な補助療法がなく、大部分は手術に頼らざるを得ない状況は長く変わっていない。分子標的薬治療、ワクチン療法、抗体療法や重粒子線、陽子線照射の臨床応用により、今後悪性軟部腫瘍の治療成績を向上させる新規治療が確立されることを期待する。

文 献

- 1) Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds): Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours. IARC press, Lyon, 2002
- 2) Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A: Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 61: 212-236, 2011
- 3) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会 (編): 全国軟部腫瘍登録一覧表. 東京: 国立がん研究センター, 2009
- 4) Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Le Doussal V, Leroux A, Jacquemier J, Duplay H, Sastre-Garau X, Costa J: Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15: 350-362, 1997
- 5) Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ: Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 83: 203-205, 2001
- 6) Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D: Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 205: 349-359, 1987
- 7) Hoshi M, Ieguchi M, Takami M, Aono M, Taguchi S, Kuroda T, Takaoka K: Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 38: 701-709, 2008
- 8) Kransdorf MJ, Meis JM: From the archives of the AFIP. Extraskelatal osseous and cartilaginous tumors of the extremities. *Radiographics* 13: 853-884, 1993
- 9) Cheng JW, Tang SF, Yu TY, Chou SW, Wong AM, Tsai WC: Sonographic features of soft tissue tumors in the hand and forearm. *Chang Gung Med J* 30: 547-554, 2007
- 10) Liu JC, Chiou HJ, Chen WM, Chou YH, Chen TH, Chen W, Yen CC, Chiu SY, Chang CY: Sonographically guided core needle biopsy of soft tissue neoplasms. *J Clin Ultrasound* 32: 294-298, 2004
- 11) Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith J: From the archives of the AFIP: imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 25: 1371-1395, 2005
- 12) Misra A, Mistry N, Grimer R, Peart F: The management of soft tissue sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62: 161-174, 2009
- 13) Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD: Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12: 22-26, 2005
- 14) Okazumi S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MH, Strauss LG: Quantitative, dynamic 18F-FDG-PET for the evaluation of soft tissue sarcomas: relation to differential diagnosis, tumor grading and prediction of prognosis. *Hell J Nucl Med* 12: 223-228, 2009
- 15) Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, Marsden PK, Lodge MA, McKee PH, Smith MA: Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 86: 550-556, 1999
- 16) Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE: Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology* 245: 839-847, 2007
- 17) Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, Smith MA: Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 80: 441-447, 1998
- 18) Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM: The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol* 102: 523-529, 2010
- 19) Verheijen P, Witjes H, van Gorp J, Hennipman A, van Dalen T: Current pathology work-up of extremity soft tissue sarcomas, evaluation of the validity of different techniques. *Eur J Surg Oncol* 36: 95-99, 2010

- 20) 赤羽 努, 磯部研一, 清水富永 : 骨・軟部腫瘍における針生検法 切開生検法との比較. 別冊整形外科 43 : 56-60, 2003
- 21) Liu JC, Chiou HJ, Chen WM, Chou YH, Chen TH, Chen W, Yen CC, Chiu SY, Chang CY : Sonographically guided core needle biopsy of soft tissue neoplasms. *J Clin Ultrasound* 32 : 294-298, 2004
- 22) Puri A, Shingade VU, Agarwal MG, Anchan C, Juvekar S, Desai S, Jambhekar NA : CT-guided percutaneous core needle biopsy in deep seated musculoskeletal lesions : a prospective study of 128 cases. *Skeletal Radiol* 35 : 138-143, 2006
- 23) Pandit A, Aston W : Biopsy techniques and principles of tumour surgery. *Surgery (Oxford)* 29 : 89-92, 2011
- 24) Zucman J, Melot T, Desmaze C, Ghysdael J, Plougastel B, Peter M, Zucker JM, Triche TJ, Sheer D, Turc-Carel C, Ambros P, Combaret V, Lenoir G, Aurias A, Thomas G, Delattre O : Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours. *EMBO J* 12 : 4481-4487, 1993
- 25) Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, Aurias A, Thomas G : The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331 : 294-299, 1994
- 26) Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Limon J, Gustafson P, Skytting B, Akerman M, Sciort R, Dal Cin P, Samson I, Iliszko M, Ryoe J, Dèbiec-Rychter M, Szadowska A, Brosjö O, Larsson O, Rydholm A, Mandahl N : Clinical impact of molecular and cytogenetic findings in synovial sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 31 : 362-372, 2001
- 27) Willeke F, Ridder R, Mechttersheimer G, Schwarzbach M, Duwe A, Weitz J, Lehnert T, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M : Analysis of FUS-CHOP fusion transcripts in different types of soft tissue liposarcoma and their diagnostic implications. *Clin Cancer Res* 4 : 1779-1784, 1998
- 28) Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Woodruff JM, Jungbluth AA, Brennan MF, Ladanyi M : Molecular diagnosis of clear cell sarcoma : detection of EWS-ATF1 and MITF-M transcripts and histopathological and ultrastructural analysis of 12 cases. *J Mol Diagn* 4 : 44-52, 2002
- 29) Wang J, Hisaoka M, Shimajiri S, Morimitsu Y, Hashimoto H : Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 8 : 113-119, 1999
- 30) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M : AJCC cancer staging manual. 6th ed, Springer, New York, 2002
- 31) Sobin LH, Wittekind C : UICC TNM classification of malignant tumors. 6th ed, Wiley, New York, 2002
- 32) Steen S, Stephenson G : Current treatment of soft tissue sarcoma. *Proc Bayl Univ Med Cent* 21 : 392-396, 2008
- 33) Elizabeth GD, Alexander JL : Clinicopathologic considerations : how can we fine tune our approach to sarcoma? *Semin Oncol* 38 : S3-S18, 2011
- 34) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会 : 骨・軟部肉腫切除縁評価法, pp 3-22, 金原出版 東京, 1989
- 35) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y : The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 419 : 165-172, 2004
- 36) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J, Ruymann FB, Soule E, Tefft M : The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 61 : 209-220, 1988
- 37) Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Eckardt JJ, Grobmyer SR, Riedel E, Forscher C, Maki RG, Singer S : Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg* 246 : 105-113, 2007
- 38) Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, Parkinson DR : Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced

- soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 11 : 1269-1275, 1993
- 39) Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, Buesa J, Casali P, Spooner D, Rankin E : Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas : a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 13 : 1537-1545, 1995
 - 40) Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, Natale RB, Cooper RM, Barlogie B, Trump DL : An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 11 : 1276-1285, 1993
 - 41) McCarter MD, Jaques DP, Brennan MF : Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 11 : 11-22, 2002
 - 42) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B : Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs : a randomised trial. *Lancet* 359 : 2235-2241, 2002
 - 43) Matsumoto S, Kawaguchi N, Manabe J, Matsushita Y : "In situ preparation" : new surgical procedure indicated for soft-tissue sarcoma of a lower limb in close proximity to major neurovascular structures. *Int J Clin Oncol* 7 : 51-56, 2002
 - 44) Araki N, Myoui A, Kuratsu S, Hashimoto N, Inoue T, Kudawara I, Ueda T, Yoshikawa H, Masaki N, Uchida A : Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res* 368 : 196-206, 1999
 - 45) Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K : Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br* 87 : 218-225, 2005
 - 46) 真鍋 淳, 川口智義, 松本誠一, 黒田浩司, 谷川浩隆, 澤泉雅之, 高倉保幸, 古屋光太郎, 磯辺 靖 : パスツール処理した罹患骨の移植による悪性骨腫瘍広範切除後の再建術. *整形外科* 44 : 1838-1845, 1993
 - 47) DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD : Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12 : 27-35, 2005
 - 48) 今井礼子, 鎌田 正 : 骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療. *医学のあゆみ* 235 : 313-316, 2010
 - 49) Nagayama S, Katagiri T, Tsunoda T, Hosaka T, Nakashima Y, Araki N, Kusuzaki K, Nakayama T, Tsuboyama T, Nakamura T, Imamura M, Nakamura Y, Toguchida J : Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res* 62 : 5859-5866, 2002
 - 50) Fukukawa C, Hanaoka H, Nagayama S, Tsunoda T, Toguchida J, Endo K, Nakamura Y, Katagiri T : Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. *Cancer Sci* 99 : 432-440, 2008

(H 23. 12. 1 受稿)